

Revisión

Cristina Ros-Vivancos¹
María González-Hernández¹
Juan Francisco Navarro-Gracia¹
José Sánchez-Payá²
Antonio González-Torga²
Joaquín Portilla-Sogorb³

Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia

¹Servicio de Medicina Preventiva y Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital General Universitario de Elche.

²Servicio de Medicina Preventiva y Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital General Universitario de Alicante.

³Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante.

Article history

Received: 2 April 2018; Revision Requested: 22 October 2018; Revision Received: 5 November 2018; Accepted: 5 November 2018

RESUMEN

En este artículo, realizamos una revisión histórica del tratamiento de la Sífilis, desde finales del siglo XV hasta la actualidad. Durante siglos, se consideró que la sífilis había llegado a España traída por Colón a su regreso de América, extendiéndose pronto en forma epidémica por todo el país y, poco después, por Europa. Sin embargo, desde hace años, el origen cronológico y geográfico de la enfermedad es motivo de debate, no habiéndose llegado a un acuerdo todavía. Durante los cuatro siglos y medio transcurridos hasta el descubrimiento de la penicilina, el tratamiento giró alrededor del mercurio. Hasta el año 1943, en que el descubrimiento de la penicilina, cambió la terapéutica de la enfermedad llevada a cabo hasta entonces. Durante este periodo, se utilizaron también otros remedios como el guayaco, que fue desechado a mediados del siglo XVI, o los ioduros, especialmente indicados en las manifestaciones terciarias de la enfermedad. El descubrimiento a comienzos del siglo XX de la arsfenamina (salvarsán), al principio utilizada sola, y posteriormente asociada al mercurio o al bismuto, supuso una aportación terapéutica destacable. El bismuto fue otro de los recursos terapéuticos de gran utilidad, que llegó a desplazar de forma importante al tratamiento con mercurio, y fue utilizado hasta 1943, año en que tuvo lugar la introducción de la penicilina, la cual pasó a ser poco después el tratamiento de elección.

Palabras clave: historia de la sífilis, tratamiento de la sífilis, *Treponema pallidum*, mercuriales, salvarsán.

Evolution of treatment of syphilis through history

ABSTRACT

In this article, we present a historical revision of syphilis treatment since the end of the XV century up until the current days. For centuries, it was understood that syphilis had been brought to Spain by Columbus after coming back from America. It became an epidemic soon after. Later on, it was spread all over Europe. The chronologic and geographic origin of this illness have been debated in recent years, however, there has been no agreement about it as yet. Mercury was the main used therapy for four and a half centuries, until the discovery of penicillin in 1943. This discovery changed the therapeutic approach to syphilis since then. Other remedies were used during this period. Guaiacum was one of them, but it was dismissed in the mid-sixteenth century. Iodides were also used, especially in the tertiary symptoms of the disease. The discovery of arsphenamine (Salvarsan) at the beginning of the XX century, used by itself at its onset and associated to mercury or bismuth later on, was a significant therapeutic contribution. Bismuth was in itself a great therapeutic asset. It displaced the use of mercury in an important way until 1943, when the appearance of penicillin became the treatment of choice.

Key words: syphilis story, syphilis treatment, *Treponema pallidum*, mercury, salvarsan.

INTRODUCCIÓN

Nuestro objetivo es realizar una revisión histórica narrativa (no sistemática) de los distintos recursos terapéuticos frente a la sífilis, que se han utilizado desde finales del siglo XV hasta la actualidad, haciendo mención especial de su efectividad, vías de administración y tolerancia a lo largo del tiempo y acompañándolos de una breve iconografía.

Correspondencia:
Juan Francisco Navarro Gracia.
Servicio de Medicina Preventiva y Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Edificio Anexo 2. Hospital General Universitario de Elche.
C/ Camí de L'Almassera 11 03203 Elche (Alicante)
Tfno.: 966-616149
E-mail: navarro_juagra@gva.es

La sífilis es una enfermedad sistémica de evolución crónica, que cursa con periodos sintomáticos generalmente cortos, separados por periodos de latencia de duración variable. Está causada por una bacteria, *Treponema pallidum*, que se transmite por vía sexual y materno-fetal. Su distribución es universal y afecta únicamente al ser humano. Se extendió por Europa al final del siglo XV y su conocimiento científico se inicia con la primera descripción hecha en 1546 por el médico veronés Girolamo Fracastoro (1478-1553) [1]. La enfermedad ha recibido entre otras las siguientes denominaciones: lúes venérea, avariosis, morbo gálico mentulagra o pudendagra [2,3]. En los últimos años, se ha convertido en España en una enfermedad de declaración obligatoria individualizada (2007), y se ha observado un incremento en todo el mundo, con mayor incidencia en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres, estimando la OMS en 12 millones el número de personas infectadas de sífilis en el mundo cada año [4].

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El origen cronológico y geográfico de la sífilis, ha sido motivo de debate en los últimos siglos y lo sigue siendo en la actualidad entre los que apoyan la "hipótesis colombina", según la cual, la enfermedad fue traída de América a España por la tripulación de Cristóbal Colón en 1493, difundiendo enseguida por toda España [5]. A la difusión de la enfermedad por Europa, contribuyó decisivamente el ejército del rey de Francia Carlos VIII, compuesto principalmente por franceses, holandeses, suizos y españoles, así como por mercenarios europeos, que, en su lucha por conquistar el reino de Nápoles, entra en Italia a finales de 1494 y, tras un breve sitio, vence al ejército napolitano formado por mercenarios. Sin embargo, poco después, en 1495, una alianza de los príncipes italianos derrota a Carlos VIII, detectándose en ese momento una epidemia entre los soldados franceses, que fueron culpados de difundir la enfermedad por toda Italia. La derrota supuso la expulsión del ejército invasor y la propagación de la enfermedad al regreso de los soldados por toda Europa [6,7].

La "hipótesis precolombina" considera que la enfermedad estaba presente en Europa antes del regreso de Colón de América, como lo sugieren estudios microscópicos de esqueletos con lesiones óseas, aparentemente originadas por la sífilis, y descubiertos por la Universidad de Bradford en un convento al noreste de Inglaterra. Sin embargo, estudios recientes no han podido corroborar esta hipótesis [8,9]. Algunos autores, en una variante de la hipótesis precolombina, defienden que las treponematososis son expresiones determinadas por el medio ambiente de una única enfermedad que siempre ha tenido una distribución global [10]. Las consideran como respuestas adaptativas de *T. pallidum* a los cambios en el medio ambiente, las diferencias culturales y el contacto entre distintas poblaciones [6]. Esta hipótesis quedaría no obstante desestimada, al comprobarse que las tres subespecies treponémicas, son genéticamente diferentes [11]. Es necesario por tanto seguir investigando en áreas históricamente poco estudiadas, como las de Asia y África subsahariana, para conocer el origen de la sífilis, pues no existe evidencia histórica [10] de ningún caso de enfermedad treponémica en Europa anterior a 1493.

ETIOLOGÍA

El microorganismo responsable de la enfermedad fue observado por primera vez el 3 de marzo de 1905 por el zoólogo Fritz Schaudinn (1871-1906), en una muestra recogida por el dermatólogo Erich Hoffman (1868-1959), mientras trabajaban en el Hospital de la Charité de Berlín. Lo denominaron *Spirochaeta pallida*, por su escasa aptencia por los colorantes, siendo llamado posteriormente *T. pallidum*. Es una bacteria con forma helicoidal, larga y fina, que presenta entre 6 y 14 espiras, y que puede observarse en preparaciones en fresco por microscopía de campo oscuro. En 1998 se avanzó radicalmente en el conocimiento de *T. pallidum*, al completarse la secuencia de su genoma.

TRATAMIENTO A TRAVÉS DE LA HISTORIA

Han pasado casi cinco siglos desde que la sífilis apareció bajo forma epidémica en Europa, tras el descubrimiento de América a finales del siglo XV, para que se introdujera un tratamiento verdaderamente eficaz, como la penicilina. En la tabla 1 se exponen cronológicamente los acontecimientos más relevantes que han sucedido en la terapéutica de la sífilis. El mercurio fue el pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad a pesar de su elevada toxicidad y de su dudosa eficacia [12]. Al principio, los médicos desconocían como tratar la enfermedad, lo que hizo que todos los medios tradicionales que la medicina antigua había legado a la Edad Media fueran utilizados: régimen alimenticio, aguas minerales, sangrías, purgantes, evacuantes, vegetales, así como algunos remedios singulares sugeridos por el empirismo, como el caldo de carne asada o el sirope de serpiente, sin ningún resultado [13].

La ineficacia de la terapéutica indujo a los enfermos a invocar a los santos, al ser atribuida la enfermedad a un castigo divino por los pecados de lujuria o a una conjunción de los astros [14]. En una sociedad que había conocido el caos social creado por la peste negra y la lepra [9,15], fueron muy bien acogidos los primeros remedios que, siquiera parcialmente, combatían la sífilis. En algunas ciudades, se establecieron las primeras medidas de aislamiento para los enfermos de sífilis en su domicilio o en hospitales. Otras, sin embargo, optaron por medidas tan desafortunadas como la expulsión de los enfermos, lo que únicamente contribuyó a la difusión de la enfermedad [16].

Entre los muchos recursos terapéuticos utilizados a lo largo de la historia, cabe destacar el mercurio, el guayaco, los iodosos, los arsenicales y el bismuto. En 1943 se introdujo la penicilina, lo que supuso un punto de inflexión en el tratamiento de la enfermedad, al pasar a ser la medicación de elección.

El mercurio. El mercurio es un diurético potente que produce salivación importante cuando se administra a dosis tóxicas [6]. Las curas mercuriales habían sido previamente preconizadas por Guy de Chauliac (1300-1368), uno de los grandes cirujanos de la Edad Media, quien defendió su uso en su obra *Chirurgia Magna* (1363), influenciado por la Escuela de Medi-

Tabla 1 Cronología de los principales acontecimientos históricos en la historia y tratamiento de la sífilis.

1493	Primera epidemia de sífilis traída a España por la tripulación de Cristóbal Colón desde la Española (Haití).
1527	Jacques de Bethencourt, primer autor francés que escribe sobre la sífilis, e introduce el término <i>Morbus venereis</i> o enfermedad venérea.
1530	Girolamo Fracastoro describe con detalle los síntomas de la enfermedad.
1736	Jean Astruc escribe la obra " <i>De Morbis Venereis, libri sex</i> ", en la que recopila el conocimiento de la época sobre enfermedades venéreas.
1836	Introducción por William Wallace del yoduro potásico en el tratamiento de la sífilis, especialmente indicado en las lesiones terciarias.
1838	Philippe Ricord, estableció que la sífilis tenía entidad nosológica propia, diferenciándola de la gonorrea.
1861	Jonathan Hutchinson, describe las características de la sífilis congénita.
1876	Alfred Fournier, afirma, desde la observación clínica, el origen sifilítico de la tabes dorsal y de la parálisis general progresiva.
1905	Fritz Schaudin y Erich Hoffman, descubren el agente de la sífilis, la <i>Spirochaeta pallida</i> .
1906	August von Wassermann, descubre una reacción humoral, de gran utilidad para el diagnóstico serológico de la sífilis.
1909	Paul Ehrlich, comunica las virtudes de la Arsfenamina o 606 (Salvarsan), para el tratamiento de la enfermedad.
1913	Hideyo Noguchi, demostró la presencia de <i>Treponema pallidum</i> , en el cerebro de un paciente con sífilis y parálisis general progresiva, lo que le permitió establecer el origen sifilítico de ésta.
1921	Robert Sazerac y Constantin Levaditi, introducen los preparados de bismuto en el tratamiento de la sífilis.
1928	Alexander Fleming, descubre el poder bactericida del <i>Penicilium notatum</i> .
1943	Utilización por primera vez de la penicilina, en el tratamiento de la sífilis, con una eficacia frente a la sífilis no observada frente a ningún otro antibiótico.
1945	Benjamin Minge Duggar descubre la clortetraciclina o aureomicina.
1963	Se sintetiza por primera vez la doxiciclina ante las elevadas resistencias observadas en las primeras tetraciclinas, debido a su uso abusivo.
1980s	Primer ensayo comparativo de la eficacia comparativa de Penicilina G vs. Ceftriaxona en ratones (Johnson, 1982). Inicio de la comercialización de la Ceftriaxona (Rhocephin®) por laboratorios Roche (1984).

cina de Salerno, al considerarlo un medicamento excelente y el más adecuado para cicatrizar las lesiones de la piel. Tanto Dioscórides (40-90), como Galeno (129-216), se habían mostrado claramente opuestos a su utilización, aunque la medicina árabe lo utilizó en algunas enfermedades de la piel, como la lepra, con brillantes resultados, lo que contribuyó a su uso frecuente [6]. Afirma Edouard Jeanselme (1858-1935) (figura 1), uno de los grandes sifilógrafos del siglo XX, que fueron los charlatanes, barberos y cirujanos, los que utilizaron por primera vez el mercurio en el tratamiento de la sífilis, y ya, a comienzos del siglo XVI, se había propagado por casi toda Europa, tanto la enfermedad como el uso del mercurio [5,17].

Destacados defensores del mismo fueron Girolamo Fracastoro o Ruy Díaz de Isla (1493-1542), quien consideró a este medicamento el único medio para eliminar las bubas, así como Paracelso (1493-1541), que criticó el uso del guayaco por inútil y costoso y defendió el tratamiento con mercurio, siendo uno de los primeros en utilizarlo [9,18]. No obstante, como gran conocedor de sus propiedades deletéreas, recomendó su uso externo y realizado con gran prudencia [17]. Pronto se reconoció la toxicidad y dudosa eficacia del mercurio, lo que hizo que surgieran destacados opositores a su uso, como Jean Fernel (1497-1558) o Ulrich von Hutten (1488-1523), los cuales señalaron tanto la toxicidad del mercurio como la frecuencia de las recidivas. A pesar de la oposición de muchos médicos

de que muchos pacientes murieron de envenenamiento por el mercurio [8], éste se prescribió durante siglos como terapia de la sífilis.

La prescripción tópica se realizaba en diversas modalidades. Mediante fricciones, considerado el más antiguo de los métodos de administración, aunque pronto empezó a ser cuestionado por su elevada toxicidad y ser mal utilizado, administrado sin reglas y de forma excesiva. Era, además, un tratamiento sucio, incómodo e irritante, lo que hizo que surgieran múltiples detractores [14]. Se utilizó también mediante emplastos, especialmente para tratar las ulceraciones, o mediante lavados, con una mezcla de sublimado corrosivo y agua, aplicada sobre todo o parte del cuerpo. Por último, desde 1504, se recurrió a las fumigaciones [17] con cinabrio (sulfuro de mercurio). Para ello, se colocaba al enfermo en una cabina sobre una estufa que producía un gran calor y en la que los enfermos eran forzados a respirar el vapor mercurial. Esto provocó gran cantidad de accidentes, especialmente en asmáticos y tísicos, como sofocaciones, lipotimias, caída de los dientes, producción de abundante saliva, viscosa y fétida [12], accesos de asma, bronquitis, catarro pulmonar, dolores de cabeza, además de cuadros muy graves de convulsiones o parálisis [14] e incluso la muerte por intoxicación.

Las consecuencias del tratamiento con la estufa durante



Figura 1 Medalla conmemorativa realizada por H Dropsy en 1928. Anverso: Edouard Jeanselme, dedicado por sus maestros, amigos y alumnos. Reverso: Hospital parisino de Saint Louis donde trabajó Jeanselme. Leyenda inferior en latín: "Laborantibus vel ex cute velluevel lepra nosocomium": Un hospital para los que sufren lesiones de la piel, lúes o lepra.



Figura 2 Medalla encargada por la Academia de Medicina al escultor Jules Climent Chaplain, en 1902. Anverso: Alfred Fournier. Reverso: El Dr. Fournier, atendiendo o advirtiendo simbólicamente a Eros, dios del amor.



Figura 3 Medalla realizada en 1973 por Abram Belskie para la Serie "Great Men of Medicine". Anverso: Paul Ehrlich, bacteriólogo alemán, descubridor del Salvarsán y premio Nobel de Medicina en 1908. Reverso: el Dr. Ehrlich con leyenda alusiva a su "bala mágica", "the magic bullet".

20 a 30 días eran tan dolorosas, que muchos enfermos preferían la muerte a someterse a este procedimiento. Esto obligó a modificar el método de aplicación y, hacia 1776, se diseñó una nueva cabina, en la que solo el cuerpo estaba incluido en la caja quedando la cabeza fuera, evitando así la inhalación de vapores mercuriales. La pugna entre partidarios y detractores del mercurio no impidió, sin embargo, que su utilización fuera ganando terreno, encontrándose entre sus incondicionales Herman Boerhaave (1668-1738), así como su discípulo Gerard Van Swieten (1700-1772), quién contribuyó a su propagación en forma de sublimado, como antisifilítico de elección en los hospitales de campaña austriacos y poco después en Francia, Italia e Inglaterra [17]. Al finalizar el siglo XVIII, el mercurio era considerado el medicamento de elección frente a la sífilis por la mayor parte de los médicos, y el embarazo no era una contraindicación para su administración [13].

Todavía en el siglo XIX, a pesar de algunos grupos minoritarios de antimercuialistas, su aceptación fue muy generalizada. Las vías de administración se multiplicaron, convirtiéndose así en un recurso indispensable. Alfred Fournier (1832-1914), la figura más destacada de la sifilografía de la época (figura 2), se encuentra entre los defensores decididos de su uso. La duración de los tratamientos mercuriales aumentó a lo largo de este periodo, sugiriendo una relativa pérdida de confianza en los mismos o un incremento de la ansiedad colectiva suscitada por la enfermedad [12]. Con todo, el uso del mercurio fue reduciéndose, aunque se mantuvo hasta la llegada de la propia penicilina [18].

En el siglo XIX se prefería la vía oral a la vía cutánea, a pesar de que estos compuestos presentaban un efecto laxante, destacando las píldoras de Dupuytren, a base de sublimado, y las píldoras de Ricord, de yoduro mercurioso. Los calomelanos en administración oral se utilizaron con buenos resultados, recomendándose asociarlos con el subnitrito de bismuto. En 1863, fue propuesta la vía parenteral, con las inyecciones de sublimado intramuscular como método de elección, por prestigiosos autores, como Moritz Kaposi (1837-1902), uno de los dermatólogos europeos más destacados de la época, y por Ferdinand Ritter Hebra (1816-1880), fundador de la Escuela Vienesa de Dermatología. La vía intravenosa era muy activa a base de cianuro de mercurio, aunque se utilizó menos que la intramuscular. En cuanto a la vía intrarraquídea, constituyó un método excepcional, que podía ser utilizado en caso de neurolúes. La vía hipodérmica, fue pronto abandonada por ser muy dolorosa y producir nódulos inflamatorios.

El guayaco. El guayaco o palosanto llegó a Eu-

ropa en 1517, procedente de América, y supuso la primera terapéutica alternativa al mercurio, que ya se utilizaba, aunque con resultados poco satisfactorios. Tenía acción sudorífica, y gozó al principio de un gran reconocimiento, pues se consideraba que los gérmenes que causaban la enfermedad eran eliminados del cuerpo a través del sudor, la saliva y la diuresis [6], y que el tratamiento tenía que ser originario del mismo lugar que la enfermedad. Se utilizaba la madera de guayaco, rallada hasta obtener un polvo fino que se diluía en agua, y cuya temperatura de administración, condicionaba la vía de secreción: diuresis si era fría y diaforesis si era caliente. Girolamo Fracastoro realizó una descripción de las distintas curas utilizadas en la época con el guayaco en su obra *Syphilis sive morbus gallicus* (1521). Entre los defensores decididos del guayaco se encuentra el humanista alemán Ulrich von Hutten, autor de la obra *De guaiaci medicina et morbo gallico* (1519), de la que se realizaron numerosas ediciones. Esta obra está escrita por un enfermo con conocimientos médicos, y describe de forma minuciosa las manifestaciones de la enfermedad y la naturaleza de los tratamientos. Algunos, como las unguentos mercuriales, recibidas durante 9 años por este enfermo, producían enormes sufrimientos, como caída de los dientes o úlceras en la garganta, lo que hacía que muchos prefirieran la muerte a recibir un tratamiento tan inhumano. La obra recopila así mismo los conocimientos existentes en la época sobre el guayaco, que gozó de un gran prestigio en la Europa de la primera mitad del siglo XVI, llegando a sustituir de forma importante a los mercuriales [14,17].

El guayaco no tenía la toxicidad del mercurio, pero se mostraba incapaz de curar la enfermedad, por lo que fue desechado en Europa a mediados del siglo XVI, concluyendo las esperanzas depositadas en el tratamiento por medio de productos vegetales. También se utilizó como sudorífico en Europa la raíz de zarzaparrilla, originaria de México, Perú y Brasil, sola o a partes iguales con el guayaco, para tratar afecciones venéreas locales cuando no había respuesta al uso del mercurio [20]. Esta raíz, era el compuesto esencial de la tisana de Zittmann o del jarabe de Cuisinier, reputados remedios contra la sífilis, y, aunque las recaídas se daban con más frecuencia que con el tratamiento mercurial, eran sin embargo menos graves.

Los yoduros. La introducción de los yoduros en la terapéutica antisifilítica se debe al médico irlandés William Wallace (1791-1837), quien utilizó un preparado al que denominó *Mixtura Hydroitatis potassae*, con el que aseguró haber curado 142 enfermos entre 1832 y 1836 [13]. El francés Philippe Ricord (1800-1889), fundador de la moderna sifilografía, diferenció clínicamente la sífilis del chancro blando y de la blenorragia [16] y aprovechó la experiencia de Wallace, contribuyendo al uso de los yoduros como tratamiento de la sífilis terciaria, que pasaron a ser de uso general en toda Europa. El más utilizado, fue el yoduro potásico, que había sido empleado con éxito en Italia desde el año 1822. La toxicidad derivada de las curas mercuriales, tan intensivas y prolongadas, y los buenos resultados de los yoduros en las manifestaciones terciarias, indujeron a los médicos a alternar ambos preparados en el tra-

tamiento, pudiéndose curar así muchas lesiones sobre todo las ulcero-gomosas terciarias, que no cedían al mercurio solo [21]. El jarabe bi-iodurado de Gibert fue el tipo más utilizado como tratamiento mixto. Esta asociación, estaba indicada en todos los periodos de la enfermedad y debía utilizarse siempre que la enfermedad resistiera a una sola medicación o cuando la localización requería un tratamiento urgente.

Los arsenicales. Aunque los arsenicales orgánicos fueron dados a conocer por primera vez en 1842 por Robert Wilhelm Bunsen (1811-1899), corresponde al bacteriólogo alemán Paul Ehrlich (1854-1915) (figura 3) el honor del descubrimiento de estos compuestos como un tratamiento efectivo contra la sífilis. El salvarsán fue un buen ejemplo de la búsqueda, preconizada por Ehrlich, de una "bala mágica" o droga capaz de destruir determinados gérmenes patógenos sin afectar a las células humanas. El descubrimiento de los arsenicales tuvo una importancia extraordinaria, pues supuso, en opinión de algunos autores como Calvo [22], un cambio radical en la terapéutica de la sífilis y una revolución en la investigación de la moderna quimioterapia. En 1909, mientras ensayaba diversos colorantes activos frente a la tripanosomiasis experimental, descubrió, en el experimento número 606, la arsfenamina, un compuesto denominado desde entonces 606 o salvarsán (arsénico que salva). La arsfenamina, ofrecía excelentes resultados cuando era utilizada sobre infecciones recientes, así como en las manifestaciones terciarias de la lúes [23]. Poco después, en 1912, obtuvo el neosalvarsán (neoarsfenamina) o 914, que estaba compuesto también de arsénico trivalente. Era más soluble y tenía menor contenido de arsénico, por lo que presentaba menor toxicidad que el salvarsán manteniendo una elevada actividad [19,24].

Sucesivamente, otros arsenicales trivalentes fueron introducidos en la práctica, como el luargol (combinación arseno-argéntica), o el sulfarsenobenzol. Entre los arsenicales pentavalentes empleados en el tratamiento de la sífilis cabe destacar: el treparsol, el stovarsol, o la triparsamida, propuesta para el tratamiento de la neurosífilis [19]. Posteriormente, se observó que se obtenían mejores resultados asociando el arsénico con pequeñas dosis de bismuto o mercurio [8,24]. No obstante, el tratamiento con la asociación de arsénico y bismuto presentaba algunos inconvenientes, como eran su larga duración, no inferior a nueve meses, su frecuente toxicidad y sus posibles recidivas tardías [25].

El bismuto. En 1889, surgieron los primeros indicios sobre las propiedades antisifilíticas del bismuto, aunque no fue hasta 1914, cuando Benjamin Sauton estudió su acción sobre espirilos y tripanosomas, no pudiendo hacerlo específicamente sobre el treponema de la sífilis, a causa de su fallecimiento durante la guerra europea [19]. En 1921, Robert Sazerac y Constantin Levaditi (1874-1953) demuestran la gran eficacia del bismuto sobre las infecciones treponémicas, así como una baja toxicidad, lo que hizo que pronto desplazara casi por completo al mercurio como tratamiento. Se abrió así un hueco en la terapéutica a pesar del apogeo que los salvarsanes habían conse-

Tabla 2 Cuadro resumen del tratamiento actual de la sífilis según las formas clínicas.

ESTADÍO	TRATAMIENTO	ALÉRGICOS A PENICILINA
Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (<1 año)	Pauta preferente: Penicilina G benzatina 2,4 millones de UIIM en dosis única Pauta alternativa: Ceftriaxona 1g/día IM o IV durante 10-14 días	Pauta preferente: Doxiciclina 100 mg/12h VO durante 14 días Pauta alternativa: Azitromicina 2gVO en dosis única
Sífilis latente tardía o de duración incierta, cardiovascular o terciaria benigna (>1 año)	Pauta preferente: Penicilina G benzatina 2,4 millones de UIIM, semanalmente, durante 3 semanas. Pauta alternativa: Ceftriaxona 1g/día IM o IV durante 10-14 días	Doxiciclina 100 mg/12hVO durante 28 días
Neurosífilis	Penicilina G 3-4 millones de UI/4 horas IV durante 10-14 días. ó Penicilina G procaína 2,4 millones de UI/día IM + probenecid 500mg/6h VO durante 10-14 días.	Desensibilización a penicilina o Ceftriaxona 2g/día IM o IV durante 14 días
Sífilis congénita	Penicilina G 100.000-150.000 UI/Kg/día IV durante 10 días ó Penicilina G procaína 50.000 UI/Kg/día IM durante 10 días.	

guido desde su introducción por Ehrlich, debido a su seguridad y rapidez de acción.

La penicilina y los modernos antisifilíticos. En 1943 se produjo un punto de inflexión en la historia del tratamiento de la sífilis, pues John Mahoney, Richard Arnold y AD Harris utilizaron por primera vez la penicilina en el tratamiento de cuatro pacientes, administrándola cada cuatro horas durante ocho días y logrando con ello su curación [8]. Poco después, en Estados Unidos, la penicilina pasó a ser el tratamiento de elección en la mayor parte de los casos de sífilis [23], siendo ya el medicamento disponible más eficaz para el tratamiento de la enfermedad en cualquiera de sus formas.

Cabe recordar, sin embargo, el "Experimento Tuskegee", llevado a cabo en el Condado de Macon, en el estado de Alabama (EEUU), entre 1932 y 1972, con el fin de conocer la evolución natural de la sífilis y sus complicaciones en la población negra [26]. En este estudio participaron 600 sujetos (400 enfermos y 200 controles). Durante los cuarenta años del estudio, no recibieron ningún tratamiento efectivo contra la sífilis, a pesar de que la penicilina era utilizada desde 1946 con éxito en estos pacientes. Cuando se conocieron estas violaciones éticas del estudio, se generó una enorme polémica, aunque hubieron de transcurrir más de dos décadas hasta que, en 1997, coincidiendo con el estreno de la película "Miss Evers' Boys", inspirada en este suceso, se fijara una indemnización para los supervivientes y el presidente Bill Clinton pidiera perdón en nombre del Gobierno de los Estados Unidos.

Otras incorporaciones decisivas a la antibioterapia frente a la sífilis fueron la aparición en 1963 de doxiciclina, décadas

después del descubrimiento [27] en 1945 de la primera clorte-traciclina o aureomicina por Benjamin Minge Duggar [28], un profesor de botánica jubilado de la Universidad de Wisconsin. La ceftriaxona fue utilizada con éxito en 1981 en ratones inoculados con *T. pallidum* por Johnson et al [29], con una eficacia similar a la de la penicilina G y, seguidamente en 1984, comenzó ya a ser comercializada (Rocephin®) por la empresa suiza Roche.

Todavía en Europa, en los años sesenta del pasado siglo, se seguía prescribiendo la penicilina asociada al bismuto, al considerar que de esta forma se obtendrían mejores resultados [2]. Se considera que el mejor agente para el tratamiento, en todos los periodos de la sífilis, es la bencilpenicilina o la penicilina G benzatina, administradas por vía parenteral. El tipo de preparación, la dosis y la duración de la administración, dependerán del estadio y las manifestaciones clínicas [30,31]. Es el tratamiento de elección para la sífilis primaria, secundaria, latente precoz y latente tardía en las guías de EEUU, Reino Unido y Europeas [32], aunque las guías difieren ligeramente en los regímenes alternativos, donde se propone utilizar pautas de doxiciclina, ceftriaxona, macrólidos u otras penicilinas.

La azitromicina, presenta algunas características que permitirían utilizarla también como tratamiento alternativo: es activa *in vitro* contra el *T. pallidum*, alcanza niveles elevados en los tejidos y tiene una vida media larga [33]. Sin embargo, en los últimos años han aparecido cepas resistentes de *T. pallidum* en distintos países, que sugieren que no es adecuada para el tratamiento de la sífilis en todo el mundo. En cuanto a ceftriaxona, tiene buena penetración en LCR y una vida media larga, que permite su administración en una sola dosis al día. Por otra

parte, su eficacia es similar a la de penicilina en el tratamiento de la sífilis temprana en términos de tasa de respuesta serológica y tasa de fracaso al tratamiento. Doxiciclina presenta una tasa de fracaso serológico significativamente mayor que penicilina a los 12 meses de seguimiento, lo que hace a ceftriaxona más adecuada como alternativa a penicilina que doxiciclina/tetraciclina [34]. En la tabla 2, se exponen las modalidades actuales de tratamiento de la sífilis según sus formas clínicas.

Por su frecuencia y gravedad, merece ser mencionada la reacción de Jarisch-Herxheimer, que es una reacción inflamatoria febril, ocurrida generalmente a las 2-5 horas del inicio del tratamiento con penicilina para la sífilis, y que desaparece con frecuencia en sólo 24 horas. Las manifestaciones clínicas comunes incluyen fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas, taquicardia y taquipnea. Se presenta con mayor incidencia en pacientes con infección por VIH y en mujeres embarazadas [35] y está relacionada con la liberación de antígenos de las espiroquetas durante su destrucción. Su tratamiento consiste en antiinflamatorios no esteroideos o corticoides, y no debe confundirse con una reacción alérgica a penicilina.

Es importante realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. A todos los pacientes se les debe realizar examen clínico después del tratamiento y prueba cuantitativa VDRL. En la sífilis primaria o secundaria deben evaluarse los Ac a los 6 y 12 meses de comenzar el tratamiento, y en la sífilis latente a los 6, 12 y 24 meses. En pacientes con infección por VIH se deben realizar con más frecuencia (3, 6, 9, 12 y 24 meses). Se considera que tras un tratamiento efectivo debe disminuir el título de VDRL al menos hasta cuatro veces. Si no se obtiene esta respuesta, se recomienda un nuevo tratamiento [30].

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salvat A. Tratado de Higiene. Barcelona: Manuel Marin, 1925.
2. Farreras Valenti P. Medicina Interna. 7ª ed. Barcelona: Editorial Marín, 1967.
3. Diccionario terminológico de ciencias médicas. Barcelona: Salvat, 1966.
4. Eliminación mundial de la sífilis congénita: Fundamentos y estrategia para la acción. Organización Mundial de la Salud, 2008. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43856/9789243595856_spa.pdf;jsessionid=42ADB4B2213582424B05D231FAF1E318?sequence=1
5. Schreiber W, Mathys FK. Infectio. Historia de las enfermedades infecciosas. Basilea. Suiza: Ediciones Roche, 1987.
6. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life* 2014;7: 4-10. PMID:24653750
7. Maatouk I, Moutran R. History of syphilis: between poetry and medicine. *J Sex Med* 2014;11:307-310. doi:10.1111/jsm.12354
8. Frith J. Syphilis its early history and treatment until penicillin and the debate on its origins. *J Mil Veterans Health*, 2012; 20: 49-58. Disponible en: <http://jmvh.org/wp-content/uploads/2013/03/Frith.pdf>
9. Gall GE, Lautenschlager S, Bagheri HC. Quarantine as a public health measure against an emerging infectious disease: syphilis in Zurich at the dawn of the modern era (1496-1585). *GMS Hyg Infect Control*, 2016. 11: Doc13. doi:10.3205/dgkh000273.
10. Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML, Kingston JD, Armelagos GJ. The origin and antiquity of syphilis revisited: an appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. *Am J Phys Anthropol* 2011; 146: 99-133. doi:10.1002/ajpa.21613
11. Centurion-Lara A, Molini BJ, Godornes C, Sun E, Hevner K, Van Voorhis WC, et al. Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. *J Clin Microbiol* 2006;44:3377-3380. PMID:16954278
12. Tilles G, Wallach D. History of the treatment of syphilis with mercury: five centuries of uncertainty and toxicity. *Rev Hist Pharm* 1996; 44:347-51. PMID:11618669
13. Jeanselme E. *Traité de la syphilis*. Paris: G. Doin et Cie, 1932
14. Fournier A. *Traitement de la syphilis*. Paris: Vigot Freres, 1909.
15. Volcy Ch. Sífilis: neologismos, impacto social y desarrollo de la investigación de su naturaleza y etiología. *Iatreia* 2014; 27:99-109. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v27n1/v27n1a11.pdf>
16. Diepgen P. *Historia de la Medicina*. Barcelona: Labor, 1932.
17. Dieterice L. *Tratado completo de las enfermedades mercuriales*. Madrid: Librería de los señores viuda e hijos de D. Antonio Calleja, 1845.
18. O'Shea JG. "Two minutes with venus, two years with mercury" mercury as an antisyphilitic chemotherapeutic agent. *J R Soc Med* 1990; 83:392-5. PMID:2199676
19. Lorenzo Velazquez B. *Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental*. 3ª ed. Madrid: Editorial Científico Médica, 1942.
20. Lagneau LV. *Tratado práctico de las enfermedades sífilíticas*. Barcelona: Imprenta de la viuda e hijos de Gorchs, 1834.
21. Leitner R, Körte C, Edo D, Braga ME. Historia del tratamiento de la sífilis. *Rev Argent Dermatol* 2007; 88:6-19. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v88n1/v88n1a01.pdf>
22. Calvo A. Ehrlich y el concepto de "bala mágica". *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 90-92. PMID:16688302
23. Navarro-Martín A. Los tratamientos actuales de la sífilis. *Rev Clin Esp* 1952; 47: 415-7. PMID:13056265.
24. Williams KJ. The introduction of "chemotherapy" using arsphenamine the first magic bullet. *J R Soc Med* 2009 102:343-8. PMID:19679737
25. Vilanova X. El tratamiento penicilínico de la sífilis. *Rev Clin Esp* 1955; 58: 307-20. PMID:13281058
26. Green BL, Li L, Morris, Gluzman R, Davis JL, Wang MQ et al. Detailed Knowledge of the Tuskegee Syphilis Study: Who Knows What?

- A Framework for Health Promotion Strategies. *Health Educ Behav.* 2011; 38:629–636. doi:10.1177/1090198110391529.
27. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochem Pharmacol.* 2017 Jun 1;133: 4–19. PMID:27720719
 28. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1241:17–32. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x.
 29. Johnson RC, Bey RF, Wolgamot SJ, Comparison of the activities of ceftriaxone and penicillin G against experimental induced syphilis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:984–9. PMID:6287932
 30. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 18ª edición. Barcelona: Elsevier, 2016.
 31. Workowsky KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 5.64(RR-03):1–137. PMID:26042815
 32. Tuddenham S, Ghanem KG. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 351. PMID:26286439
 33. Pestoni C, Lado FL, Cabarcos A, Sánchez D. Sífilis: perspectivas terapéuticas actuales. *An Med Interna* 2002; 19: 89–95. PMID:11989106
 34. Liu H-y, Han Y, Chen X-s, Bai L, Guo S-p, Li L, et al. (2017) Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *PLoS One* 2017; 12(6): e0180001. doi:10.1371/journal.pone.0180001.
 35. Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, Hsieh SM, Lin YH, Sun HY, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(1):18993. doi:10.7448/IAS.17.1.18993.